

МАТЕРИАЛЫ II-ОЙ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ
В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

С.В. ЖУКОВСКАЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Проведено проспективное когортное исследование, включившее 718 женщин, которым проводилось экстракорпоральное оплодотворение в МЧУП «Центр репродуктивной медицины». Установлены факторы, статистически достоверно повышающие риск (относительный риск, ОР) развития синдрома гиперстимуляции яичников: уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови $>3,5$ нг/мл (ОР 11,1; 95% ДИ 5,4–22,7; $p<0,05$), индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию $>1,52$ (ОР 12,7; 95% ДИ 6,2–26,0; $p<0,05$), концентрация антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови до начала гормональной стимуляции >360 МЕ/мл (ОР 15,8; 95% ДИ 7,3–34,5; $p<0,05$), индекс инсулинорезистентности $>2,4$ (ОР 10,8; 95% ДИ 5,5–21,0; $p<0,05$), содержание E2 в день введения триггера ФДО >1895 пг/мл (ОР 24,8; 95% ДИ 9,5–64,7; $p<0,05$); в день переноса эмбрионов/отмены – E2 >1108 пг/мл (ОР 75,2; 95% ДИ 33,7–167,8; $p<0,05$); на 5-ый день после переноса эмбрионов/отмены – E2 >890 пг/мл (ОР 17,5; 95% ДИ 8,0–38,0; $p<0,05$). Разработана схема индивидуализации программ экстракорпорального оплодотворения, внедрение которой в практическое здравоохранение позволит повысить безопасность и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий за счет снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, прогностические маркеры, относительный риск, экстракорпоральное оплодотворение.

**MULTI-STAGED ALGORITHM OF PREDICTION AND PREVENTION OF OVARIAN
HYPERSTIMULATION SYNDROME IN IVF PROGRAMS**

S. V. ZHUKOVSKAYA

Educational Institution “Belarusian State Medical University”

Abstract

The prospective cohort study included 718 women that underwent in vitro fertilization (IVF) in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus). The research resulted in establishing prognostic factors that significantly increase relative risk (RR) of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in IVF programs, such as: serum anti-mullerian hormone concentration $>3,5$ ng/ml (RR 11,1; 95% CI 5,4–22,7; $p<0,05$); ovarian reserve and response predictive index (ORPI) $>1,52$ (RR 12,7; 95% CI 6,2–26,0; $p<0,05$); anti-thyroid antibodies serum concentration >360 IU/ml (RR 15,8; 95% CI 7,3–34,5; $p<0,05$); insulin resistance index HOMA-IR $>2,4$ (RR 10,8; 95% CI 5,5–21,0; $p<0,05$); estradiol (E2) serum level on the day of final maturation trigger administration >1895 pg/ml (RR 24,8; 95% CI 9,5–64,7; $p<0,05$); serum E2 level on day of embryo transfer or its cancellation >1108 pg/ml (RR 75,2;

95% CI 33,7–167,8; $p < 0,05$); serum E2 on day 5 after embryo transfer or its cancellation > 890 pg/ml (RR 17,5; 95% CI 8,0–38,0; $p < 0,05$). Considering these results, we introduce a multi-staged algorithm of prediction and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in IVF programs, practical implementation of which will increase safety and efficacy of assisted reproductive technologies by decreasing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, prognostic markers, relative risk, in vitro fertilization.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является одним из наиболее грозных осложнений вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), ассоциированным с каскадом патологических реакций, способных привести к синдрому полиорганной недостаточности и летальному исходу. Этот симптомокомплекс обусловлен гиперергическим овариальным ответом на гормональную стимуляцию в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которая проводится с целью индукции одновременного роста и созревания нескольких фолликулов [1].

Согласно данным Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (2016), частота всех форм СГЯ достигает 33%, в то время как развитие СГЯ умеренной и тяжелой степени может отмечаться у 1-5% женщин [2]. По данным Н. Li et al. (2014), умеренная и тяжелая степень СГЯ встречаются у 3-10% пациентов в программах ВРТ, а среди женщин, относящихся к группам высокого риска по развитию этого осложнения, частота тяжелых форм может достигать 20% [3]. В публикации В. Farkas et al. (2020) указано, что частота СГЯ легкой степени тяжести составляет 20-33% от всех циклов ЭКО, средней степени тяжести – 3-8%, тяжелой степени – 0,1-3% [4]. На основании статистических отчетов Российской ассоциации репродукции человека, в 2018 г. зарегистрировано 407 случаев синдрома гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени на 145904 цикла ВРТ, что составило 0,27%; в 2017 г. – 744 случая на 129746 циклов (0,57%) [5, 6].

Следует отметить высокую медицинскую и социальноэкономическую значимость данной проблемы. Прежде всего, СГЯ является инвалидизирующим и потенциально летальным ятрогенным осложнением; синдром ассоциирован с неблагоприятными социально-экономическими последствиями, такими как длительное пребывание пациентов на стационарном лечении в отделениях интенсивной терапии и реанимации; необходимость значительных затрат на лечение и поддер-

жание жизнедеятельности; длительная нетрудоспособность и реабилитация [7].

Прогнозирование риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, в отношении которых реализуются программы вспомогательных репродуктивных технологий, является одним из наиболее приоритетных направлений развития современной репродуктивной медицины. Согласно общепринятому мнению, СГЯ следует расценивать как потенциально предотвратимое осложнение – следовательно, в качестве первичной профилактики данного синдрома целесообразно рассматривать своевременное выявление групп риска на всех этапах подготовки и проведения ЭКО.

По мнению S. Pfeifer et al. (2016), синдром гиперстимуляции яичников может развиваться у любой женщины, проходящей процедуру контролируемой овариальной стимуляции (КОС). Однако существуют определенные критерии, на основании которых возможно провести стратификацию риска и предпринять рациональные профилактические меры с целью минимизации вероятности осложнений [2, 8, 9].

Несмотря на значительные успехи ученых в выявлении прогностических факторов развития синдрома гиперстимуляции яичников, наблюдается значительная неоднородность получаемых результатов, что обуславливает необходимость углубленного изучения проблемы. Это позволит повысить эффективность работы акушерско-гинекологической службы Республики Беларусь за счет своевременного определения вероятности развития СГЯ, что даст возможность обеспечить безопасность проводимых процедур ЭКО.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать комплексную программу прогнозирования и профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий, на основании оценки овариального резерва, гормонального и метаболического статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное когортное исследование, включившее в себя 718 женщин, которым проводилось экстракорпоральное оплодотворение на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Беларусь).

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст согласно критериям ВОЗ (18–49 лет), бесплодие и отсутствие эффекта от лечения в течение 1 года и более, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие противопоказаний к проведению ВРТ в соответствии с Постановлением МЗ РБ «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» №54 от 01.06.2012 г. [10]; тяжелые формы мужского бесплодия (азооспермия, криптозооспермия, выраженная патоспермия); аномалии кариотипа (транслокации, делеции, инверсии и др.); маточная форма бесплодия (врожденные аномалии развития, патология эндометрия, наличие миоматозных узлов субмукозной и интрамурально-субмукозной локализации любого размера, наличие миоматозных узлов любой иной локализации более 4 см в диаметре); эндометриоз (стадия III–IV); иммунологический фактор бесплодия (антифосфолипидный синдром, наличие антител к аннексину-V, антиспермальных и антиовариальных антител в сыворотке крови).

Выделены 2 группы в зависимости от протокола проводимой КОС: в 1-ую группу включены 359 женщин, которым стимуляция проводилась с использованием агониста гонадотропин-рилизинг гормона (трипторелина ацетат). Во 2-ую группу включены 359 женщин, у которых в ходе контролируемой овариальной стимуляции применялся протокол с использованием антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (цетрореликса ацетат).

Программа ЭКО включала в себя стандартные этапы: проведение овариальной стимуляции с назначением хориогонадотропина альфа 6500 МЕ в качестве триггера финального дозревания ооцитов (ФДО); трансвагинальная аспирация фолликулярной жидкости под УЗ-контролем; оплодотворение *in vitro* и культивация эмбрионов до стадии бластоцисты; перенос эмбрионов в полость матки. Диагностика беременности проводилась на 12–14 сутки после переноса эмбрионов в полость матки

путем измерения концентрации β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, а затем – на 21 день после переноса эмбрионов на основании данных ультразвукового исследования.

Диагностика и определение степени тяжести СГЯ проводились согласно действующему руководству практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [2].

Для статистической обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ со следующим программным обеспечением: Microsoft Excel, лицензионные версии статистических программных пакетов MedCalc (MedCalc, Бельгия), Statistica 10.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для расчета относительного риска (ОР, RR, relative risk) нами были использованы ранее установленные в собственных исследованиях пороговые уровни клинико-лабораторных показателей, которые имеют статистически достоверную корреляцию с развитием синдрома гиперстимуляции яичников: концентрация антимюллера гормона в сыворотке крови $>3,5$ нг/мл [11], индекс овариального резерва и ответа $>1,52$ [12], индекс инсулинорезистентности НОМА-IR $>2,4$ [13], уровень антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови >360 МЕ/мл [14], концентрация эстрадиола (Е2) на трех этапах – в день введения триггера ФДО >1890 пг/мл, в день переноса эмбрионов в полость матки либо его отмены >1108 пг/мл, на 5-е сутки после ПЭ/отмены >890 пг/мл [15] (табл. 1).

Из данных, представленных в таблице 1, очевидно, что статистически достоверное влияние на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий оказывают следующие факторы: уровень антимюллера гормона в сыворотке крови $>3,5$ нг/мл (ОР 11,1; 95% ДИ 5,4–22,7; $p<0,05$), индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию $>1,52$ (ОР 12,7; 95% ДИ 6,2–26,0; $p<0,05$), концентрация антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови до начала гормональной стимуляции >360 МЕ/мл (ОР 15,8; 95% ДИ 7,3–34,5; $p<0,05$), индекс инсулинорезистентности $>2,4$ (ОР 10,8; 95% ДИ 5,5–21,0; $p<0,05$), содержание Е2 в день введения триггера ФДО >1895 пг/мл (ОР 24,8; 95% ДИ 9,5–64,7; $p<0,05$); в день переноса эмбрионов/отмены – Е2 >1108 пг/мл (ОР 75,2; 95% ДИ 33,7–167,8; $p<0,05$); на 5-ый день после переноса эмбрионов/отмены – Е2 >890 пг/мл (ОР 17,5; 95% ДИ 8,0–38,0; $p<0,05$).

Таблица 1. Относительный риск развития синдрома гиперстимуляции яичников у исследуемых пациентов

Показатель	АМГ >3,5 нг/мл	ИОРО >1,52	НОМА-IR >2,4	АТ-ТПО >360 МЕ/мл	Е2 в день введения триггера ФДО >1890 пг/мл	Е2 в день ПЭ/ отмены >1108 пг/мл	Е2 на 5-е сутки после ПЭ/ отмены >890 пг/мл
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,842	0,897	0,880	0,922	0,961	0,764	0,980
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,076	0,071	0,082	0,058	0,039	0,010	0,056
Относительный риск (RR)	11,068	12,689	10,775	15,833	24,750	75,232	17,473
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,366	0,366	0,341	0,397	0,491	0,409	0,397
Нижняя граница 95% ДИ	5,406	6,195	5,526	7,269	9,462	33,738	8,026
Верхняя граница 95% ДИ	22,658	25,991	21,010	34,489	64,741	167,759	38,038
Снижение относительного риска (RRR)	10,068	11,689	9,775	14,833	23,750	74,232	16,473
Разность рисков (RD)	0,766	0,826	0,798	0,864	0,922	0,754	0,924
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,305	1,210	1,253	1,157	1,084	1,327	1,083
Чувствительность (Se)	0,932	0,932	0,922	0,941	0,961	0,942	0,942
Специфичность (Sp)	0,825	0,893	0,874	0,924	0,961	0,951	0,981

На основании полученных результатов нами разработан комплексный метод прогнозирования и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования и статистический анализ полученных данных позволяют сделать заключение о том, что существенное влияние на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий оказывают следующие факторы:

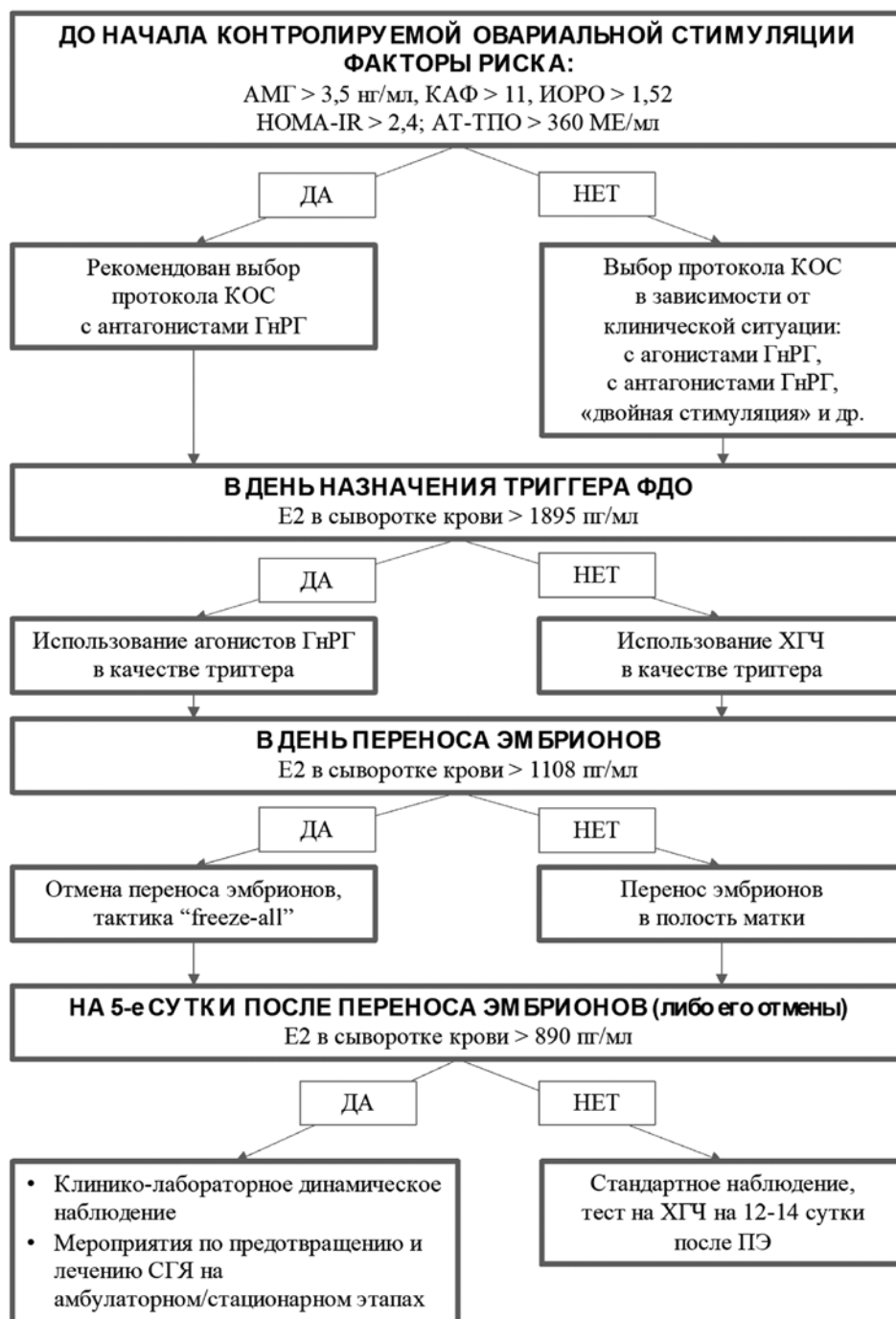
- уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови >3,5 нг/мл;
- индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию >1,52;
- концентрация антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови до начала гормональной стимуляции >360 МЕ/мл;
- индекс инсулинорезистентности >2,4;
- содержание Е2 в день введения триггера ФДО >1895 пг/мл; в день переноса эмбрионов/отмены – Е2 >1108 пг/мл;
- на 5-ый день после переноса эмбрионов/отмены – Е2 > 890 пг/мл.

На основании полученных данных нами разработана схема индивидуализации программ экстракорпорального оплодотворения, внедрение которой в практическое здравоохранение позволит повысить безопасность и эффективность вспомо-

гательных репродуктивных технологий за счет снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sousa, M. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles/M. Sousa [et al.]//Reprod Biol Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 66. doi:10.1186/s12958-015-0067-3
2. Pfeifer, S. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline/S. Pfeifer [et al.]//Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 106, №7. – P. 1634–1647. doi:10.1016/j.fertnstert. 2016. 08. 048
3. Li, H. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization treatment/H. Li [et al.]//J Assist Reprod Genet. – 2014. – Vol. 31, №2. – P. 205–211. doi:10.1007/s10815-013-0151-6
4. Farkas, B. Comparative analysis of abdominal fluid cytokine levels in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [Electronic resource]/B. Farkas [et al.]//J Ovarian Res. – 2020. – Vol. 13, №1. – Mode of access: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00624-9>. – Date of access: 02.08.2020.
5. Регистр ВРТ. Отчет за 2017 год [Электронный ресурс]//Российская ассоциация репродукции человека. – Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf. – Дата доступа: 02.04.2020.
6. Регистр ВРТ. Отчет за 2018 год [Электронный ресурс]//Российская ассоциация репродукции че-



КОС – контролируемая овариальная стимуляция,
АМГ – антимюллеров гормон,
КАФ – общее количество антральных фолликулов,
ИОРО – индекс овариального резерва и ответа на стимуляцию,
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности,
АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе,
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон,
ФДО – финальное дозревание ооцитов,
Е2 – эстрадиол,
ПЭ – перенос эмбрионов,
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

Рис. 1. Алгоритм прогнозирования и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий

- ловека. – Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf. – Дата доступа: 02.04.2020.
7. Busso, C. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / C. Busso, S. Soares, A. Pelleri // UpToDate. – 2019. – Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>. – Date of access: 02.06.2020.
 8. Фетисова, С. В. Современные подходы к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / С. В. Фетисова. – Москва, 2014. – 145 л.
 9. Мартазанова, Б.А. Влияние замены триггера овуляции на эффективность лечения бесплодия у пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / А.Б. Мартазанова. – Москва, 2016. – 149 л.
 10. О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 1 июня 2012 г., №54 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог.pdf>. – Дата доступа: 01.04.2014.
 11. Жуковская, С.В. Антимюллеров гормон как прогностический и диагностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.Ф. Можейко, С.В. Жуковская // Проблемы репродукции: материалы 1-го Междунар. междисциплин. конгр., Минск, 27-28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, №2. – С. 120–131.
 12. Жуковская, С.В. Оценка индекса овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию и его роль в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников у пациентов, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Медицинский журнал. – 2019. – №4. – С. 70–74.
 13. Жуковская, С.В. Индекс инсулинорезистентности как прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2020. – №2. – С. 82–84.
 14. Жуковская, С.В. Оценка некоторых показателей функции щитовидной железы и их связь с развитием синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 54–57.
 15. Жуковская, С.В. Эстрадиол как прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Здоровоохранение. Healthcare. – 2020. – №1. – Режим доступа: <http://www.zdrav.by/akusherstvo-i-ginekologiya/estradiol-kak-prognosticheskij-marker-razvitiya-sindroma-giperstimulyaczii-yaichnikov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij>. – Дата доступа: 01.06.2020.